

**Procédé de préparation d'amidines de la série des 5-dibenzo-[b,e] [1,4]-diazépines.**

Société dite : DR. A. WANDER S. A. résidant en Suisse.

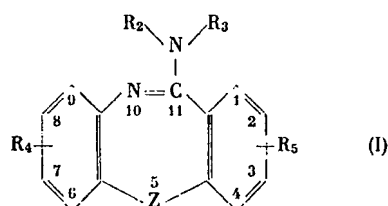
**Demandé le 11 août 1961, à 17 heures à Paris.**

Délivré par arrêté du 8 juillet 1963.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 33 de 1963.)

(2 demandes de brevets déposées en Suisse les 16 août 1960, sous le n° 9.276/60, et 2 décembre 1960, sous le n° 13.542/60, au nom de la demanderesse.)

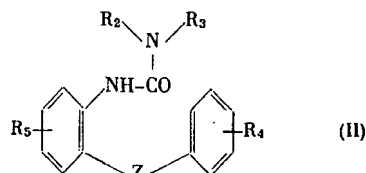
L'invention a pour objet un procédé pour préparer des amidines de la série des 5-dibenzo-[b, e] [1,4]-diazépines, ces amidines ayant pour formule :



ainsi que leurs sels d'addition et leurs dérivés d'ammonium quaternaires. Dans la formule (I), Z désigne un atome de soufre, un groupe sulfonyle (-SO-) ou un groupe amino ayant pour formule -(N-R<sub>1</sub>)- dans laquelle R<sub>1</sub> est de l'hydrogène, un groupe dissociable tel qu'un radical acyle, un radical alcoyl ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C ou un groupement -X-Y, dans lequel X est une chaîne d'hydrocarbure normale ou ramifiée avec 1 à 5 atomes de C et Y est un groupement amino dialcoyle, par exemple un groupement diméthylamino ou diéthylamino ou un groupement cycloalcoylamino, contenant le cas échéant d'autres atomes hétéro, plus spécialement O, S ou N, qui peut comporter des atomes C communs avec, X les atomes d'azote du noyau pouvant porter, de leur côté, de l'hydrogène ou un groupement alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle, par exemple un groupement pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou N<sub>2</sub>-méthyl-pipérazino; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, qui sont identiques ou différents, désignent de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralcoyle qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R<sub>4</sub>, des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut porter comme autres atomes hétéro du O, S ou N, le N

pouvant, de son côté, porter de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés. R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, des atomes d'halogènes, des radicaux hydroxy, des radicaux alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C ou des groupements trifluorométhyle.

On obtient ces composés en soumettant un dérivé d'urée ayant pour formule :

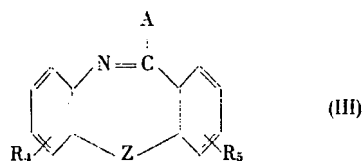


dans laquelle Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations sus-indiquées excepté que R<sub>1</sub> ne peut pas être de l'hydrogène, à des conditions déshydratantes, par exemple à l'action, pendant plusieurs heures, de déshydratants tels que le dichlorure de zinc, le chlorure d'aluminium, le tétrachlorure d'étain, l'acide phosphorique et analogues, le cas échéant en présence d'un solvant inerte ayant un point d'ébullition approprié, tel que le benzène, le toluène, etc., mais de préférence par chauffage avec de l'oxychlorure de phosphore dans du toluène selon la réaction Bischler-Napieralski.

Les produits dans lesquels R<sub>1</sub> est de l'hydrogène sont obtenus par ce procédé en partant de composés correspondants contenant un groupement dissociable, par exemple un radical acyle en position 5 qui est dissocié après que le noyau a été fermé.

Un autre procédé pour préparer les composés en

question consiste à transformer un dérivé de diazépine ayant pour formule :



dans laquelle Z, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations sus-indiquées et dans laquelle A est un atome d'halogène ou un radical alcoxy ou alcoylthio contenant au plus 3 atomes de C, avec de l'ammoniac ou une amine primaire ou secondaire substituée convenablement et ayant pour formule HNR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, par exemple la diéthylamine, la pipéridine, la morpholine, la N-méthylpipérazine, des aminoalcoyl-dialcoylamines à chaîne rectiligne ou ramifiée ou analogues. Pour les produits, dans lesquels Z est un atome de soufre, un radical sulfoxyde ou un groupement amino tertiaire, on préfère les imido-halogénures comme matières initiales alors que, pour la préparation de produits dans lesquels Z désigne un groupement amino secondaire, il est plus avantageux de partir d'éthers imido-sulfurés. Particulièrement inattendu est le pouvoir réactif excellent des imido-halogénures dans lesquels Z désigne du soufre. La transformation de l'imido-halogénure, de l'éther imido ou de l'éther imido-sulfuré avec l'amine a lieu avantageusement en chauffant les constituants, selon leurs propriétés physiques et, éventuellement, en utilisant un diluant inerte tel que le dioxane, le xylol, le mésitylène, la décaline ou analogue, pendant environ 1 à 3 jours à une température de préférence supérieure à 150°, le chauffage se faisant avec reflux ou en tube scellé. L'amine est, dans ce cas, utilisée de préférence avec un excès au moins trois fois molaire. La réaction est souvent catalysée avec un acide et, à cet effet, on peut ajouter au mélange de réaction quelques gouttes d'acide acétique glacial (par exemple 5 gouttes pour 10 g du dérivé de diazépine). Après concentration du mélange de réaction, on répartit avantageusement le résidu entre de l'éther et de l'eau et en enlève la base formée par exemple par extraction avec de l'acide chlorhydrique ou acétique dilué. Dans la solution du chlorhydrate ou de l'acétate, clarifiée au besoin avec du charbon actif, on peut précipiter la base avec de l'ammoniaque et, dans le cas où elle cristallise bien et est difficilement soluble dans l'éther, on peut l'isoler directement par filtration et, sans cela, la reprendre dans l'éther et traiter la solution dans l'éther de la manière usuelle par lavage avec de l'eau et par séchage sur du sulfate de sodium. La purification plus poussée a lieu par recristallisation ou par distillation sous un vide élevé.

Il est évident que la chaîne latérale basique, du

moment que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ne désignent pas en même temps de l'hydrogène, peut également être introduite par étages en transformant le composé de diazépine selon la formule (III) d'abord avec de l'ammoniac ou avec une amine primaire et en introduisant ultérieurement R<sub>2</sub> et/ou R<sub>3</sub>.

D'autres atomes N de la chaîne latérale basique peuvent, le cas échéant, également être alcoylés ultérieurement. Si l'on part, comme matière initiale, d'un produit ayant pour formule (III) avec R<sub>1</sub> = hydrogène, on peut également introduire à la position 5, le cas échéant ultérieurement, un groupement alcoyle ou alkényle ou un groupement -X-Y.

Finalement, on peut également obtenir des produits dans lesquels Z correspond à un radical sulfoxyde, en oxydant de la manière connue un dérivé correspondant de la thiazépine.

Les bases, obtenues selon un de ces procédés, sont jaunes, elles peuvent cristalliser dans plusieurs cas ou sont sans cela distillables sous un vide élevé sans se décomposer. Elles possèdent, rien que par

la présence du groupement amidine (-N=C-N<) et abstraction faite des autres atomes d'azote basique qui existent parfois, une basicité suffisante pour former avec des acides inorganiques et organiques, par exemple de l'acide chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, nitrique, phosphorique, acétique, oxalique, malonique, succinique, maléique, malique, tartrique, toluosulfonique et analogues, dans de l'eau, des sels d'addition stables, et les produits peuvent également être utilisés sous cette forme.

Pour obtenir les dérivés d'ammonium quaternaires des composés selon la formule (I), on peut partir ou bien des composés selon la formule (II) ou (III) qui comportent déjà des atomes d'azote quaternaire ou bien on peut quaterniser les atomes d'azotes susceptibles d'être quaternisés ultérieurement après la formation des bases (I) de la manière connue, par exemple par traitement avec 1 ou 2 équivalents molaires d'un sulfate de dialcoyle, d'un halogénure d'alcoyle ou d'un sulfonate d'alcoyle.

Les matières initiales selon la formule (II) peuvent être obtenues par des méthodes connues, par exemple par transformation de o-amino-diphénylamine avec du cyanate de potassium, du phosgène ou du carbonate de chlore avec traitement subséquent avec une amine ayant pour formule (R<sub>2</sub>-H-R<sub>3</sub>).

Les composés, utilisés comme matières initiales selon la formule (III), sont obtenus par exemple par une cyclisation thermique d'acides o-nitro-diphénylamino - o' - carboxyliques, convenablement substitués, en lactame dont la forme tautomère correspond à la formule (III), A étant un radical hydroxy. Par traitement du lactame, d'une part,

avec du pentasulfure de phosphore dans de la pyridine bouillante, on obtient le thiolactame jaune (formule III;  $A=SH$ ; forme tautomère) soluble dans une lessive alcaline et à partir de celui-ci, par alcoylation avec de l'alcali et du sulfate de dialcoyle, l'éther imido-sulfuré (formule III;  $A=S$ -alcoyle), les deux étages fournissant de bons rendements. D'autre part, on obtient à partir du lactame, par traitement avec un mélange d'oxychlorure de phosphore et de pentachlorure de phosphore, l'imido-chlorure et, d'une manière analogue, les autres imino-halogénures.

Les bases, faisant l'objet de l'invention, leurs sels et leurs dérivés quaternaires sont de nouveaux composés qui peuvent être utilisés comme substances

actives dans des médicaments, plus spécialement comme analgésiques, chimiothérapeutiques, antihistaminiques ainsi que comme antiphlogistiques et anti-œdémiques.

Par exemple, le 8 - chloro - 11 - N - méthyl - pipérazino - 5 - dibenzo - [b, e] [1, 4]-diazépine, obtenue selon l'exemple 30 ci-après, possède, comme l'a montré un essai fait avec des animaux, les propriétés d'un neuroplégique avec un effet analgésique, parasympholytique et sympatholytique prononcé. L'effet analgésique est déterminé par la mesure du seuil de douleur pour une excitation électrique de la pulpe dentaire d'un lapin. L'effet du produit est comparé dans le tableau I ci-dessous à ceux obtenus avec les analgésiques connus.

TABLEAU I

Substance	Dose en volume	Seuil de douleur		Durée de l'effet
		en % des références	en $\mu$ ampère	
	mg/kg	%		heures
8-chloro-11-N-méthyl-pipérazino-5-dibenzo-[b, e][1,4]-diazépine.....	1,75	> 800	> 500	5
".....	0,45	350	300	1,5
Codéine.....	7	231	160	2
d-propoxyphène.....	4	313	220	1,5
Morphine.....	3	300	250	3,5

Il est à noter que les quantités de codéine et de d-propoxyphène correspondent en volume à 1/7 de la  $DL_{50}$  (souris) alors que la quantité du composé de diazépine, nécessaire pour obtenir un effet comparable, correspond seulement à 1/150 en volume de la  $DL_{50}$  (souris).

Ci-dessous, on donne quelques exemples nullement limitatifs concernant la préparation de certains des composés en question.

*Exemple 1.* — On fait bouillir 7,05 g de N-méthyl - o - uréidodiphénylamine avec 15 ml d'oxychlorure de phosphore dans 140 ml de toluène absolu pendant trois heures avec reflux, ce qui provoque la séparation d'un produit jaune-rouge sirupeux. Après évaporation du solvant, on décompose le résidu avec une solution diluée d'ammoniac, on reprend la substance organique, obtenue sous la forme d'une huile visqueuse, dans du chloroforme, on lave l'extraît dans le chloroforme avec de l'eau, on sèche sur du sulfate de sodium et on concentre par évaporation. Comme résidu, on obtient 6,58 g d'un résidu jaune qui passe à l'état de mousse sous vide et qui, en étant réparti entre l'éther et l'acide chlorhydrique dilué passe en plus grande partie dans l'acide. La base est libérée avec de l'ammoniaque à partir de l'extraît dans l'acide chlorhydrique, elle est séparée par filtration avec aspiration et est lavée avec de l'eau. Après séchage,

le produit est recristallisé dans l'acétone-éther de pétrole et on obtient 4,2 g (61 % de la théorie) de 5 - méthyl - 11 - amino - 5 - dibenzo - [b, e] [1, 4]-diazépine jaune ayant un P.F. = 167-168°.

La N - méthyl - o - uréido- diphénylamine utilisée comme matière initiale, peut être obtenue sous la forme d'aiguilles ayant un P.F. 181-183°, avec un rendement de 90 % en versant du cyanate de potassium, en faible excès et en refroidissant, dans une solution de N - méthyl - o - amino - diphénylamine dans de l'acide acétique, en séparant par filtration avec aspiration le précipité, formé par dilution avec de l'eau et après un repos, en lavant avec de l'acide chlorhydrique dilué et avec de l'eau et en recristallisant dans de l'acétone-eau.

Des produits identiques à celui obtenu selon l'exemple 1 sont préparés, certains étant obtenus toutefois avec un rendement plus mauvais, en utilisant de l'acide phosphorique, du chlorure d'aluminium ou du dichlorure de zinc comme agent de condensation.

*Exemple 2.* — En procédant comme dans l'exemple 1 mais en supprimant le solvant, on obtient, à partir du dérivé d'urée correspondant, la 11-pipéridino - 5 - dibenzo - [b, e] [1, 4]-thiazépine, ayant un P.F. = 133-134°, avec un rendement de 12 % de la théorie.

*Exemple 3.* — On dissout 3,5 g de 11-chloro-

5-dibenzo-[b, e] [1, 4]-thiazépine dans 40 ml de xylol absolu, on traite avec 4,3 g de pipéridine et on chauffe pendant 5 heures avec reflux. Le mélange de réaction est traité avec de l'eau et est rendu alcalin avec une lessive de soude concentrée. La couche de xylol est enlevée, lavée avec de l'eau jusqu'à être neutre et est extraite avec de l'acide chlorhydrique. Les extraits acides sont rendus alcalins avec une solution ammoniacale concentrée et l'huile précipitée est extraite avec de l'éther. La solution dans l'éther est lavée avec de l'eau et est concentrée par évaporation. Le résidu est cristallisé avec de l'éther-éther de pétrole. On obtient 3,4 g de 11-pipéridino-5-dibenzo-[b, e] [1,4] thiazépine qui a un P.F. = 133-134° et est identique au produit de l'exemple 2.

**Exemple 4.** — On procède comme dans l'exemple 3 mais on part de l'éther imido-sulfuré et de N-méthyl-pipérazine tout en utilisant une trace d'acide acétique glacial comme catalyseur. On obtient la 11 - méthyl - pipérazino - 5 - dibenzo -[b, e]

[1, 4]-diazépine qui a un P.F. = 134-135° (dans de l'acétone-éther de pétrole) avec un rendement de 87 % de la théorie.

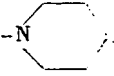
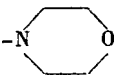

D'une manière analogue à celle des exemples précédents, on obtient, à l'aide de matières initiales convenables, les produits indiqués dans le tableau II suivant. Dans la deuxième colonne on indique selon lequel des exemples précédents on procède. Par E. on indique que la réaction n'a pas lieu avec reflux mais bien dans un tube scellé. Dans les autres colonnes, A indique le reste correspondant du composé initial selon la formule III. On désigne par



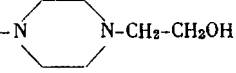

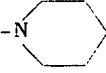



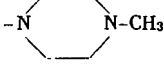

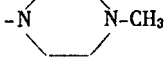

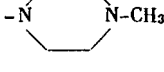

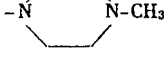


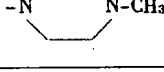


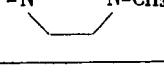





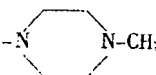




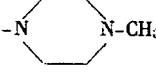

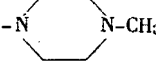


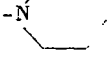


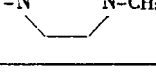


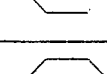

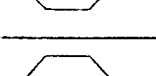

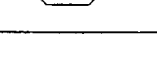
le groupement correspondant dans



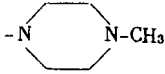


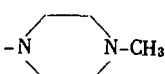

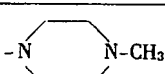

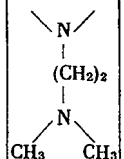
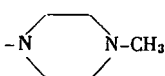
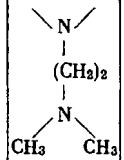
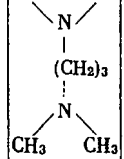
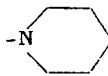
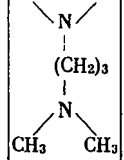
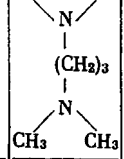
les composés selon les formules I et II. On désigne par R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> les substituants correspondants dans les composés selon les formules I, II et III. Dans la dernière colonne, Ae désigne de l'éther. Pe de l'éther de pétrole et Ac de l'acétone.


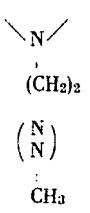
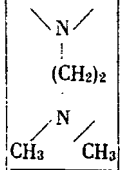

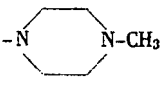

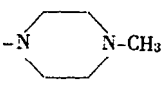

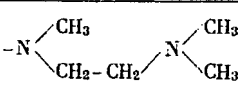

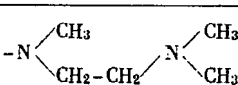

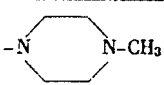

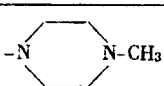

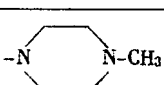
TABLEAU II

Exemple	Selon l'exemple	Amine initiale	A	Z	R <sub>1</sub> ou R <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{R}_2 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_1 \end{array}$	Rendement en la théorie %	P.F. ou P.E. * de la base
5	3 E	Diéthylamine. ....	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H	-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	42	- (a)
6	3	Pipéridine. ....	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H		61	129-131° (dans Ae/Pe)
7	3	Morpholine. ....	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H		85	201-203° (dans Ae/Pe)
8	3	as - diméthyl - éthylène-diamine.	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	76	145-146° (dans Ae/Pe)
9	3	as-diéthyl-éthylène-diamine.	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	81	* 205-210° 0,01 Torr. (b)
10	3	γ - diméthylamino-propylamine.	-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	86	148-150° (dans Ae/Pe)
11	3	γ-morpholino-propylamine.	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H	-NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N 	62	167-170° (dans Ae/Pe)
12	3	1 - diméthylamino-4-amino-pentane.	-SCH <sub>3</sub>	$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$	H	-NH-CH(CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	83	* 204-208° 0,05 Torr. (c)

Exemple	Selon l'exemple	Amine initiale	A	Z	R <sub>1</sub> ou R <sub>2</sub>		Rendement de la théorie	P.F. ou P.E. * de la base
13	4	ε-pipérazino-éthanol.	-SCH <sub>3</sub>		H		66	182-184° (dans Ac/Pe)
14	3 E	Pipéridine.....	-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H		64	157° (dans Ae/Pe)
15	3	as-diméthyl-éthylènediamine.	-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	52	167-170° (dans Ae/Pe)
16	3	γ-diméthylamino-propylamine...	-SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	68	147-149° (dans Ae/Pe)
17	4	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		H		73	124-125° (dans Ae/Pe)
18	3	N-méthyl-pipérazine.	-Cl		H		80	124-125° (dans Ae/Pe)
19	3	N-méthyl-pipérazine.	-Br		H		70	124-125° (dans Ae/Pe)
20	3	N-méthyl-pipérazine.	-OCH <sub>3</sub>		H		42	124-125° (dans Ae/Pe)
21	3	as-diméthyl-éthylènediamine.	-SCH <sub>3</sub>		2-OCH <sub>3</sub>	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	87	- (d)
22	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		2-OCH <sub>3</sub>		78	- (e)
23	4	as-diméthyl-éthylènediamine.	-SCH <sub>3</sub>		8-OCH <sub>3</sub>	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	87	- (f)
24	4	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		8-OCH <sub>3</sub>		85	182-184° (dans Ae/Pe)
25	4	as-diméthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		7-Cl	-CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	63	155-156° (dans Ae/Pe)

Exemple	Selon l'exemple	Amine initiale	A	Z	R <sub>1</sub> ou R <sub>2</sub>		Rendement de la thionio	P.F. ou P.E. * de la base
26	4	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		7-Cl		51	201-203° (dans Ac/H <sub>2</sub> O)
27	4	Pipéridine.....	-SCH <sub>3</sub>		8-Cl		27	148-151° (dans Ae/Pe)
28	4	as-diméthyl-éthylènediamine.	-SCH <sub>3</sub>		8-Cl	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	83	156-158° (dans Ae/Pe)
29	4	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		8-Cl		76	181-183° (dans Ae/Pe)
30	4	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		8-Cl		35	163-165° (dans Ae/Pe)
31	3	1-diéthylamino-4-amino-pentane.	-SCH <sub>3</sub>		H	-NH-CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	65	- (g)
32	3	Pipéridine.....	-SCH <sub>3</sub>		7-Cl		83	158-159°
33	4	as-diméthylamino-éthylènediamine.	-SCH <sub>3</sub>		7-Cl	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	60	157-159°
34	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		7-Cl		69	178-179°
35	1				H	-NH <sub>2</sub>	61	167-168°
36	1				H		59	157° (dans Ae/Pe)
37	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		8-OCH <sub>3</sub>		50	139°
38	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		3-CH <sub>3</sub>		65	168-170°

Exemple	Selon l'exemple	Amine initiale	A	Z	R <sub>1</sub> ou R <sub>2</sub>		Rendement de la théorie	P.F. ou P.E. * de la base
39	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		8-CH <sub>3</sub>		72	188-190°
40	3	as-diméthylamino-éthylènediamine.	-SCH <sub>3</sub>		8-CH <sub>3</sub>	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	52	175-177°
41	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		8-CH <sub>3</sub>		62	171-173°
42	3	N-méthyl-pipérazine.	-SCH <sub>3</sub>		3-Cl		60	169-171°
43	3	as-diméthylamino-éthylènediamine.	-SCH <sub>3</sub>		3-Cl	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	55	136-137°
44	2				H		55	153-154° (dans Ac/Pe)
45	2				H	-NH <sub>2</sub>	50	160-161 et 167-168° (dans Ac/Ac/Pe)
46	2				H		76	135-137° (dans Ac/Ac/Pe)
47	2				H	-NH <sub>2</sub>	72	134-135° (dans Ac/Pe)
48	2				H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	86	117-118° (dans Ac/Pe)

Exemple	Selon l'exemple	Amine initiale	A	Z	R, ou R <sub>2</sub>		Rendement de la théorie	P.F. ou P.E. * de la base
49	2				H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	59	166-167° (dans Ac/Pe)
50	2				H	-NH- 	61	95-100° (dans Ac/Pe)
51	3	N-méthyl-pipérazine.	-Cl	S	H	-N  N-CH <sub>3</sub>	84	102-103° (dans Ac/Pe)
52	3	Diméthylamine...	-Cl	S	H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	73	121-122° (dans Ac/Pe)
53	3	β-diméthylamino-éthylamine.	-Cl	S	H	-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	41	96-97° (dans Ac/Pe)
54	3	as-diméthyl-hydrasine.	-Cl	S	H	-NH-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	50	181-183° (dans Ac/Pe)
55	3	N-méthyl-pipérazine.	-Cl		3-OCH <sub>3</sub>	-N  N-CH <sub>3</sub>	76	212-214°
56	3	N, N' - triméthyl-éthylènediamine.	-Cl		H	-N 	69	* 168-169° 0,01 mm
57	3	N, N' - triméthyl-éthylènediamine.	-Cl		8-Cl	-N 	81	103-106°
58	3	N-méthyl-pipérazine.	-Cl		8-CF <sub>3</sub>	-N  N-CH <sub>3</sub>	75	193-194°
59	3	N-méthyl-pipérazine.	-Cl		4-SCH <sub>3</sub>	-N  N-CH <sub>3</sub>	62	140°
60	3	N-méthyl-pipérazine.	-Cl		2-Cl	-N  N-CH <sub>3</sub>	88	203-205°

Remarques concernant le tableau II (dernière colonne) :

a. Le monochlorhydrate se décompose à 230-240°;

b. On a obtenu un d-tartrate hygroscopique (1 : 1 mole);

c. On a obtenu un d-tartrate hygroscopique (1 : 1 mole);



d. Le dichlorhydrate hygroscopique fond au-dessus de 160°;

e. Le dichlorhydrate dihydraté hygroscopique se décompose à 210°;

f. On a obtenu un dichlorhydrate hygroscopique;

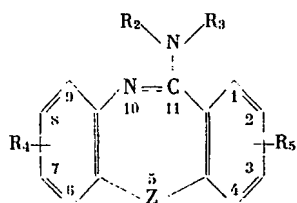
g. Le dichlorhydrate fond, avec décomposition, à 244-246°.

*Exemple 61.* — On traite une solution de 2,1 g de 5 - méthyl - 11 - N - méthyl - pipérazino - 5 - dibenzo - [b, c] [1, 4]-diazépine, préparée selon l'exemple 17, dans 10 ml de benzène avec une solution de 0,87 g (quantité équimolaire) de sulfate de diméthyle neutre dans 30 ml de benzène et on obtient, en chauffant, un précipité cristallin d'un sel quaternaire. Après un repos jusqu'au lendemain, ce sel est séparé par filtration et est lavé avec de l'éther. Le rendement est presque quantitatif et il s'agit donc du sel monoquaternaire. Il est hygroscopique et ne se laisse pas recristalliser. Le fait que le spectre d'absorption dans l'ultraviolet est identique à celui de la matière initiale prouve que l'atome d'azote basique, qui porte déjà un radical méthyle, du reste N-méthyl-pipérazine, a été quaternisé.

Il est bien entendu que les produits obtenus par les procédés faisant l'objet de l'invention, dans le cas où ils sont utilisés comme remèdes en thérapeutique, et considérés en eux-mêmes, ne font pas partie du domaine de protection de l'invention, sous l'empire de la législation en vigueur au moment du dépôt de la demande.

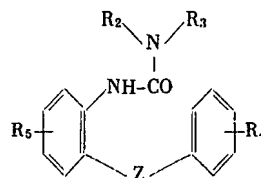
# RÉSUMÉ

L'invention a pour objet un procédé pour préparer des amidines de la série des 5 - dibenzo - [b, c] [1, 4]-diazépines ayant pour formule :

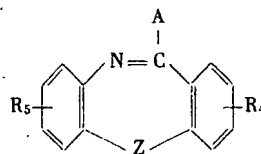


dans laquelle Z désigne un atome de soufre, un groupe sulfoxyde (-SO-) ou un groupe amino ayant pour formule -(N-R<sub>1</sub>)- dans laquelle R<sub>1</sub> est de l'hydrogène, un groupe dissociable tel qu'un radical acyle, un radical alcoyle ou alkényle avec 1 à 5 atomes de C ou un groupement -X-Y dans lequel X est une chaîne d'hydrocarbure normale ou ramifiée avec 1 à 5 atomes de C et Y est un groupement amino dialcoylé, par exemple un groupement diméthylamino ou diéthylamino ou un groupement cycloalcoylamino, contenant le cas échéant d'autres atomes hétéro, plus spécialement O, S ou N, qui peut comporter des atomes C communs avec X,

les atomes d'azote du noyau pouvant porter, de leur côté, de l'hydrogène ou des groupements alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle, par exemple un groupement pyrrolidino, pipéridino, morpholino ou N<sub>2</sub>-méthyl-pipérazino; R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, qui sont identiques ou différents, désignent de l'hydrogène, des radicaux aryle ou aralcoyle qui peuvent comporter des substituants de la même nature que R<sub>1</sub>, des restes alkényle ou alcoyle avec 1 à 5 atomes de C qui, le cas échéant, peuvent former en commun un noyau qui peut porter comme autres atomes hétéro du O, S ou N, le N pouvant, de son côté, porter de l'hydrogène ou un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoxyalcoyle ou, finalement, des groupements amino ou aminoalcoyle qui peuvent être alcoylés. R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont identiques ou différents et désignent de l'hydrogène, des atomes d'halogènes, des radicaux hydroxy, des radicaux alcoyle, alcoxy ou alcoylmercapto contenant 1 à 3 atomes de C ou des groupements trifluorométhyle; et, en outre, les sels d'addition et les dérivés d'ammonium quaternaires, caractérisés en ce qu'on soumet un dérivé d'urée ayant pour formule :



dans laquelle Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations sus-indiquées excepté que R<sub>1</sub> ne peut pas être de l'hydrogène ou un dérivé d'ammonium quaternaire du dérivé d'urée susdit à des conditions déshydratantes, plus spécialement par chauffage avec de l'oxychlorure de phosphore dans du toluène, le cas échéant avec dissociation ultérieure d'un groupe dissociable R<sub>1</sub> ou avec oxydation ultérieure d'un atome de soufre Z pour former le groupe sulfoxyde; ou qu'on transforme un dérivé de diazépines ayant pour formule :



dans laquelle Z, R<sub>1</sub> et R<sub>5</sub> ont les significations sus-indiquées et dans laquelle A représente un atome d'halogène ou un groupement alcoxy ou alcoylthio contenant au plus 3 atomes de C ou un dérivé d'ammonium quaternaire de ce groupement, avec de l'ammoniac ou une amine primaire ou secondaire substituée correspondante ayant pour formule HNR<sub>2</sub> R<sub>3</sub> dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les significations sus-indiquées ou sont, le cas échéant, seulement intro-

duits ultérieurement, le cas échéant également avec introduction ultérieure d'un radical alcoyl ou alcoylène ou d'un groupement -X-Y dans la position 5 ou avec oxydation ultérieure d'un atome de soufre Z pour former le groupement sulfoxyde; les produits de réaction pouvant être obtenus comme bases libres ou comme sels d'addition avec des aci-

des appropriés ou pouvant ultérieurement être transformés en dérivés d'ammonium mono-ou diquaternaires.

Société dite : DR. A. WANDER S. A.

Par procuration :

PLASSERAUD, DEVANT, GUTMANN, JACQUELIN